



開口型血液脳関門ネットワークモデルの開発

工学研究科 応用化学専攻

教授 松崎 典弥

Researchmap <https://researchmap.jp/read0093431>

研究の概要

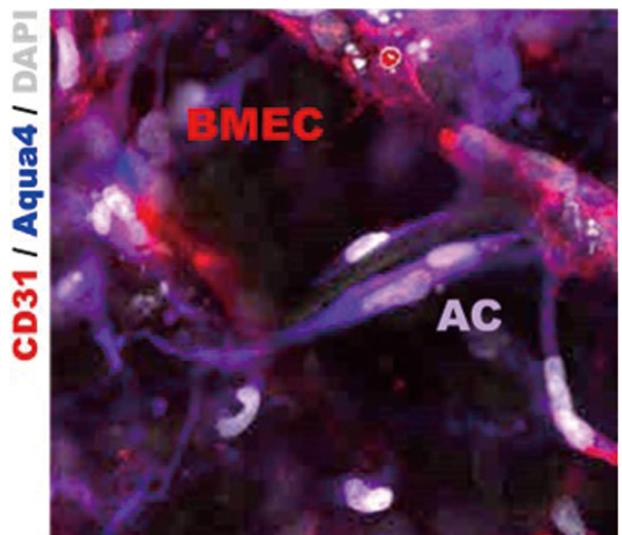
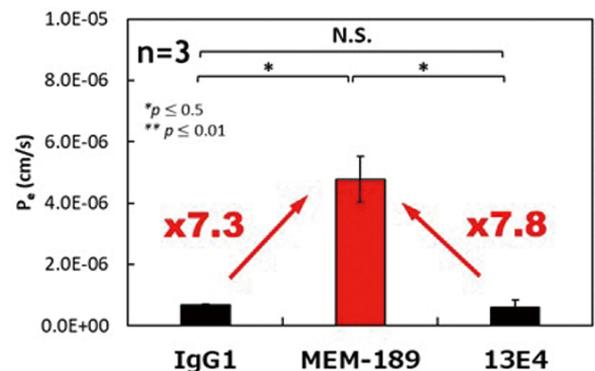
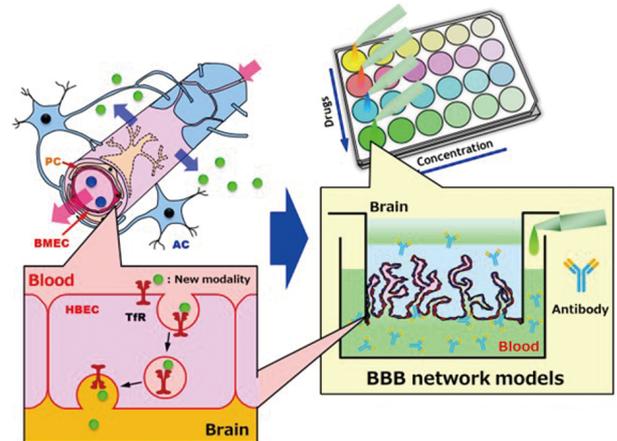
我々は、底面開口型血液脳関門（BBB）チューブネットワークをマイクロウェルに作製した。本BBBモデルは分子量に依って物質の透過を制御でき、受容体介在細胞輸送が評価可能な新しいヒトBBBモデルとして期待される。

研究の背景と結果

血液脳関門（BBB）は他の臓器血管と比較して高いバリア性を有しており、基本的に500Da以上の分子はほぼ100%、低分子の98%を透過しない。これは、脳毛細血管内皮細胞（BMEC）の周囲を壁細胞（Pericyte: PC）が覆い、その外表にアストロサイト（Astrocyte: AC）の終足が接着した特殊な三次元ネットワーク構造に起因する。この細胞間相互作用によりBMECのタイトジャンクションと排出系トランスポーターが発達することで、物質の透過性を抑え、取り込んだ異物を積極的に排出する機構を有している。これがCNS創薬を困難にしている大きな理由である。物質がBBBを通過する経路として1) 脂溶性物質による受動輸送、2) 特定の物質を選択的に通す受容体介在細胞輸送、3) イオンチャンネル、が知られており、近年注目されているのが2) 容体介在細胞輸送（Receptor-mediated transcytosis: RMT）である。RMTは、特定のタンパク質やペプチドを輸送するため、ペプチドや抗体、核酸医薬品などのニューモダリティを輸送できる可能性があり、様々な製薬企業のターゲットとなっている。しかし、RMTを評価できるin vitroヒトモデルは存在せず、実験動物が主流となっているが、動物とヒトとの種差が課題である。そこで、RMTを評価可能なin vitroヒトモデルの開発が急務の課題となっている。

研究の意義と将来展望

我々は、これまで報告してきた開口型毛細血管チューブネットワークの作製方法を改良することで、底面開口型血液脳関門（BBB）チューブネットワークを24ウェルインサート内部に作製した。インサート下部の培地に蛍光標識デキストランを添加すると、入り口から内部のネットワークに拡散する様子が共焦点レーザー顕微鏡（CLSM）観察より確認された。また、低分子量体（4.4kDa）のデキストランを用いると一部透過の様子が観察されたが、高分子量体（500kDa）のデキストランではそのような漏れは観察されなかった。つまり、分子量に依って物質の透過を制御できることが明らかになった。本開口型BBBチューブネットワークは、RMTを評価可能な新しいヒトBBBモデルとして期待される。



特許 特願2019-061326, PCT/JP2020/013477

論文 Piantino, Marie; Kang, Dong-Hee; Furihata, Tomomi et al. Development of a three-dimensional blood-brain barrier network with opening capillary structures for drug transport assays, Mater. Today Bio 15, 100324 (2022). doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100324

参考URL

キーワード 血液脳関門モデル、受容体介在性細胞輸送、組織工学、ニューモダリティ